

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP05/002641

International filing date: 11 March 2005 (11.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: IT
Number: MI2004A000531
Filing date: 19 March 2004 (19.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 17 June 2005 (17.06.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

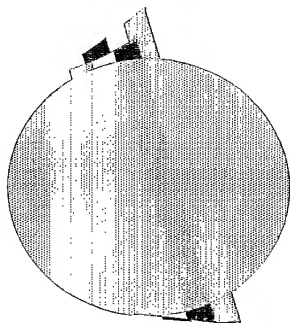


**Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:
INVENZIONE INDUSTRIALE N. MI 2004 A 000531.**

Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

Inoltre Istanza di Annotazione (pag. 2) depositata alla CCIAA di Milano
con prot. n. MI-F 000431 il 23.07.2004.

Roma li..... 02 MAG. 2005



IL FUNZIONARIO

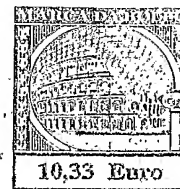
Elena Marinelli

Sig.ra E. MARINELLI

MODULO A (1/2)

AL MINISTERO DELLE ATTIVITA' PRODUTTIVE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI (U.I.B.M.)

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE N° MI-2004 A 0 0 0 5 3 1



A. RICHIEDENTE/I

COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	A1	DINAMITE DIPHARMA S.p.A. IN FORMA ABBREVIATA DIPHARMA S.p.A.		
NATURA GIURIDICA (PF/PG)	A2	PG	COD. FISCALE PARTITA IVA	A3 00158520304
INDIRIZZO COMPLETO	A4	MERETO DI TOMBA (UDINE)		
B. RECAPITO OBBLIGATORIO IN MANCANZA DI MANDATARIO	B0	(D = DOMICILIO ELETTIVO, R = RAPPRESENTANTE)		
COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE	B1			
INDIRIZZO	B2			
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	B3			
C. TITOLO	C1	"INTERMEDI PER LA PREPARAZIONE DI PRAMIPEXOLO"		

D. INVENTORE/I DESIGNATO/I (DA INDICARE ANCHE SE L'INVENTORE COINCIDE CON IL RICHIEDENTE)

COGNOME E NOME	D1	CASTALDI GRAZIANO
NAZIONALITÀ	D2	
COGNOME E NOME	D1	BOLOGNA ALBERTO
NAZIONALITÀ	D2	
COGNOME E NOME	D1	ALLEGRI PIETRO
NAZIONALITÀ	D2	
COGNOME E NOME	D1	RAZZETTI GABRIELE
NAZIONALITÀ	D2	

FIRMA DEL/DEI
RICHIEDENTE/I

BIANCHETTI GIUSEPPE

G. Bianchetti



MODULO A (2/2)

I. MANDATARIO DEL RICHIEDENTE PRESSO L'UIBM

LA/E SOTTOINDICATA/E PERSONA/E HA/HANNO ASSUNTO IL MANDATO A RAPPRESENTARE IL TITOLARE DELLA PRESENTE DOMANDA INNANZI ALL'UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI CON L'INCARICO DI EFFETTUARE TUTTI GLI ATTI AD ESSA CONNESSI, CONSAFOVOLE/I DELLE SANZIONI PREVISTE DALL'ART. 76 DEL D.P.R. 28/12/2000 N. 455.

NUMERO ISCRIZIONE ALBO COGNOME E NOME;	I1	BIANCHETTI GIUSEPPE ED ALTRI
DENOMINAZIONE STUDIO	I2	BIANCHETTI BRACCO MINOJA S.r.l.
INDIRIZZO	I3	Via Rossini 8
CAP/LOCALITÀ/PROVINCIA	I4	20122 MILANO (MI)
TELEFONO		02/76021218
FAX		02/783078 - 02/76024366
E-MAIL		mailbox@scb.it
L. ANNOTAZIONI SPECIALI	L1	

M. DOCUMENTAZIONE ALLEGATA O CON RISERVA DI PRESENTAZIONE

TIPO DOCUMENTO	N. ES. ALL.	N. ES. RIS.	N. PAG. PER ESEMPLARE
PROSPETTO A, DESCRIZ., RIVENDICAZ.	1		29
DISEGNI (OBBLIGATORI SE CITATI IN ISCRIZIONE)			
DESIGNAZIONE D'INVENTORE			
DOCUMENTI DI PRIORITÀ CON TRADUZIONE IN ITALIANO			
AUTORIZZAZIONE O ATTO DI CESSIONE			
	(SI/NO)		
LETTERA D'INCARICO	SI		
PROCURA GENERALE			
RIFERIMENTO A PROCURA GENERALE			

IMPORTO VERSATO ESPRESSO IN LETTERE

* ATTESTATI DI VERSAMENTO	Euro	DUECENTONOVANTUNO/80#
DEL PRESENTE ATTO SI CHIEDE COPIA AUTENTICA? (SI/NO)	SI	
SI CONCEDE ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO? (SI/NO)	NO	
DATA DI COMPILAZIONE	19/03/2004	

FIRMA DEL/DEI
RICHIEDENTE/I

BIANCHETTI GIUSEPPE

GBianchetti

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA	MI 2004 A 0 0 0 5 3 1	
C.C.I.A.A. DI	MILANO	COD. 15
IN DATA	19/03/2004	, IL/I RICHIEDENTE/I SOPRAINDICATO/I HA/HANNO PRESENTATO A ME SOTTOSCRITTO
LA PRESENTE DOMANDA, CORREDATA DI N.	00	FOGLI AGGIUNTIVI, PER LA CONCESSIONE DEL BREVETTO SOPRARIPORTATO.
N. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE		
IL DEPOSITANTE	TIMBRO DELL'UFFICIO	L'UFFICIALE ROGANTE CORTONESI MAURIZIO

Danielle Jada

19/03/2004

PROSPETTO MODULO A
DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE

NUMERO DI DOMANDA:	531	DATA DI DEPOSITO:	13 9 MAR 2004
---------------------------	-----	--------------------------	---------------

A. RICHIEDENTE/I COGNOME E NOME O DENOMINAZIONE, RESIDENZA O STATO

DINAMITE DIPHARMA S.p.A. in forma abbreviata DIPHARMA S.p.A.
Mereto di Tomba (Udine)

C. TITOLO

"INTERMEDI PER LA PREPARAZIONE DI PRAMIPEXOLO"

O. RIASSUNTO

Intermedi utili nella preparazione di pramipexolo e loro uso nella sua sintesi.

FIRMA DEL/DEI

RICHIEDENTE/I

BIANCHETTI GIUSEPPE

G. Bianchetti

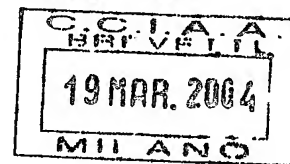


7222 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

FM/mc "INTERMEDI PER LA PREPARAZIONE DI PRAMIPEXOLO"

a nome : DINAMITE DIPHARMA S.p.A. in forma abbreviata
DIPHARMA S.p.A.

con sede in: Mereto di Tomba (Udine)



* * *

CAMPO DELL'INVENZIONE

MI 2004 A 0 005 3 1

La presente invenzione riguarda nuovi intermedi utili nella preparazione di (S)-2-ammino-6-propilammino-4,5,6,7-tetraidrobenzotiazolo ed un nuovo metodo per la sua preparazione.

STATO DELLA TECNICA

Il pramipexolo o (S)-2-ammino-6-n-propilammino-4,5,6,7-tetraidrobenzotiazolo, di formula (A)



(A)

è un agonista dopamminergico, noto da US 4,843,086, ed è usato nel trattamento del morbo di Parkinson in forma di dicloridrato monoidrato.

La domanda di brevetto statunitense US 2002/0103240 descrive tra l'altro un metodo per risolvere o arricchire (R,S)-2-ammino-6-propilammino-4,5,6,7-tetraidrobenzotiazolo nei singoli (R) o (S) enantiomeri, in particolare nell'enantiomero (S). La stessa domanda commenta in dettaglio le vie sintetiche note per la preparazione di pramipexolo, in particolare quelle descritte in US 4,886,812, EP 186087, EP 207696 e J. Med. Chem. 30, 494 (1987). Da quanto riportato appare evidente che le vie di preparazione ora

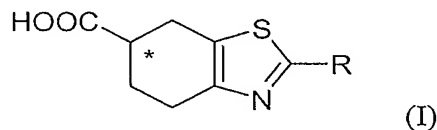
disponibili fanno uso di passaggi di sintesi che possono non soddisfare i requisiti per la produzione su scala industriale di pramipexolo. Pertanto esiste la necessità di un ulteriore procedimento, che sia più semplice ed agevole e che soddisfi le esigenze della produzione su scala industriale di tale prodotto.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

È stato trovato un procedimento per ottenere pramipexolo, che fa uso di nuovi intermedi e ben soddisfa i requisiti per la sua produzione in quantità industriali.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Oggetto dell'invenzione è un composto di formula (I), sia come miscela di enantiomeri (R,S), che come singoli enantiomeri (R) o (S), o un suo sale,



dove R è un gruppo amminico protetto; e l'asterisco * indica l'atomo di carbonio stereogenico.

Un sale di un composto di formula (I) può essere un sale sia con basi o acidi, organici o inorganici. Esempi preferiti di sali con basi sono quelli con basi inorganiche, ad esempio sali di sodio, litio o potassio, o con ammine primarie, secondarie o terziarie, ad esempio sali di N-metil-, N,N-dimetil- e trietil-ammonio oppure benzilammonio. Esempi preferiti di sali con acidi sono quelli con acido cloridico, solforico, acetico, ossalico oppure metansolfonico, preferibilmente con un acido otticamente attivo, quale acido tartarico, dimetiltartarico oppure canforsolfonico.

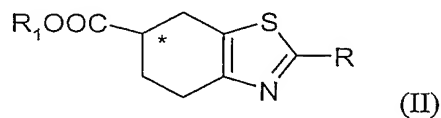
Preferibilmente, un composto di formula (I), o un suo sale, è come singolo enantiomero (R) o (S), preferibilmente con purezza enantiomerica

almeno circa del 96%, più preferibilmente almeno circa del 99%, in particolare come singolo enantiomero (S).

Esempi preferiti di composti di formula (I) sono:

- acido (S)-2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;
- acido (S)-2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;
- acido (R)-2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico; ed
- acido (R)-2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico.

Un composto di formula (I), come prima definito, sia come miscela di enantiomeri (R,S) che come singolo enantiomero (R) o (S), può essere ottenuto con un procedimento comprendente l'idrolisi di un estere di formula (II) o un suo sale, sia come miscela di enantiomeri (R,S) che come singolo enantiomero (R) o (S)



dove R_1 è alchile C_1-C_6 , lineare o ramificato, opzionalmente sostituito da fenile; e l'asterisco * ed R hanno i significati sopra indicati; e, se desiderato, la risoluzione della miscela di enantiomeri (R,S) del composto di formula (I) così ottenuto nel suo singolo enantiomero (R) o (S).

R_1 è preferibilmente un gruppo alchile C_1-C_4 , ad esempio metile, etile, n-propile, isopropile, n-butile, isobutile o tert-butile, in particolare etile o propile; oppure benzile o feniletile.

Un sale di un composto di formula (II) è ad esempio un sale con un acido minerale, preferibilmente un acido alogenidrico, in particolare acido cloridrico o bromidrico, oppure un acido organico, quale acido acetico,

ossalico o metansolfonico, preferibilmente un acido otticamente attivo, quale acido tartarico, dimetiltartarico oppure canforsolfonico.

In accordo alla presente invenzione un gruppo amminico protetto R può essere ad esempio un gruppo amminico protetto nella forma di un gruppo acilammino, carbamoile, arilmetilammino, ftalimmido oppure sililammino.

In un gruppo acilammino, acile è ad esempio formile oppure alchile C_1-C_6-CO- , preferibilmente acetile, propionile o pivaloile, opzionalmente sostituiti da 1 a 3 atomi di alogeno, quali cloro, fluoro, bromo o iodio.

In un gruppo carbamoile, l'ammino è ad esempio legato ad un gruppo C_1-C_6 alcossi-carbonile, dove il radicale alchilico è lineare o ramificato, opzionalmente sostituito da fenile. Il radicale alchilico è preferibilmente un gruppo alchile C_1-C_4 , opzionalmente sostituito da fenile, ad esempio metile, etile, n-propile, isopropile, n-butile, isobutile, tert-butile, benzile o feniletile, in particolare metile.

In un gruppo arilmetilammino, ad esempio un mono, di- oppure specialmente tri-arilmetilammino, il radicale arile è preferibilmente un gruppo fenile. Detto gruppo è ad esempio benzil-, difenilmetil- o tritil-ammino; oppure in particolare esso è un gruppo 1-metil-1-fenil-etilammino.

Un gruppo sililammino è ad esempio un gruppo trimetilsililammino oppure tert-butil-dimetilsililammino.

Un gruppo amminico protetto R è preferibilmente un gruppo amminico protetto nella forma di un gruppo acilammino o arilmetilammino, in particolare acilammino, dove acile è formile oppure acetile, propionile o pivaloile, questi ultimi opzionalmente sostituiti da 1 a 3 atomi di alogeno, quali cloro, fluoro, bromo o iodio. Più preferibilmente il gruppo R è



acetilammino, propionilammino o pivaloilammino.

L'idrolisi di un composto di formula (II), può essere ottenuta per reazione con idrossido alcalino, ad esempio sodico o potassico, in quantità da circa 1 a 4 equivalenti, preferibilmente tra 1,5 e 2,5 equivalenti, in un solvente polare protico, ad esempio acqua oppure alcanoli C_1 - C_4 , in particolare metanolo, etanolo, i-propanolo, o loro miscele; ad una temperatura compresa tra circa $0^{\circ}C$ e quella di riflusso del solvente, preferibilmente tra circa 10 e $50^{\circ}C$, in particolare intorno a $20^{\circ}C$.

In accordo all'invenzione una miscela di enantiomeri (R,S) può contenere i due singoli enantiomeri in qualsiasi rapporto tra di loro. La purezza enantiomerica è generalmente espressa come "eccesso enantiomerico" e definita come $(S-R)/(R+S) \times 100$, dove S ed R sono rispettivamente le quantità degli enantiomeri (S) ed (R). In accordo all'invenzione il termine singolo enantiomero (S) o (R) significa che la purezza enantiomerica è usualmente almeno circa 96%, preferibilmente almeno circa 99%.

La opzionale risoluzione della miscela di enantiomeri (R,S) di un composto di formula (I) nel singolo enantiomero (R) o (S), può essere ottenuta ad esempio per cristallizzazione frazionata di sali diastereoisomerici di un composto di formula (I) ottenuti per reazione con acidi o basi otticamente attivi ed enantiomericamente puri. Ad esempio per reazione del composto di formula (I) con una ammina alifatica oppure aromatica enantiomericamente pura, ad esempio α -metilbenzilammina, N-metil-D-glucammina, cinconidina e cinconina; oppure con un acido enantiomericamente puro, ad esempio acido tartarico, acido dimetiltartarico oppure acido canforsolfonico, in un solvente capace di facilitare la formazione del sale e la successiva precipitazione

preferenziale di un diastereoisomero. Esempi di solventi sono alcanoli C₁-C₄, ad esempio metanolo, etanolo e i-propanolo; chetoni, ad esempio acetone; eteri ad esempio tetraidrofurano e diossano; esteri alchilici, ad esempio etileacetato; ammidi, ad esempio dimetilformammide e dimetilacetammide; dimetilsolfossido; oppure miscele tra loro o miscele di uno o più di essi con acqua. La temperatura può variare da quella ambiente a quella di ebollizione del solvente. Oppure la risoluzione può essere effettuata per separazione cromatografica preparativa, utilizzando una fase stazionaria chirale, otticamente attiva, inclusa la tecnologia "Simulating Moving Bed" (SMB). Alternativamente la risoluzione può essere effettuata per via enzimatica sia per idrolisi selettiva di uno stereoisomero di un estere di formula (II) ad acido di formula (I), sia per esterificazione selettiva di uno stereoisomero di un acido di formula (I) ad estere di formula (II).

La conversione di un composto di formula (I) in un suo sale può essere ottenuta con metodi noti.

Oggetto dell'invenzione è anche un composto di formula (II), ed i suoi sali, sia come miscela di enantiomeri (R,S) che come singolo enantiomero (R) o (S).

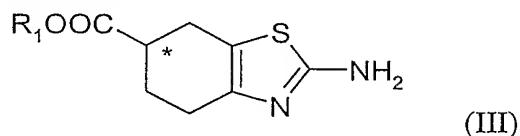
Preferibilmente un composto di formula (II), o un suo sale, è come singolo enantiomero (R) o (S), in particolare con purezza enantiomerica almeno circa del 96%, più preferibilmente almeno circa del 99%, in particolare come singolo enantiomero (S).

US 4,988,699 divulga in termini generali i composti di formula (I) e di formula (II) come miscele (R,S) in cui il sostituito R è un gruppo amminico eventualmente sostituito da vari gruppi tra cui gruppi alcanoli inferiori. Tale documento descrive per altro solo composti con gruppi amminici non

sostituiti. I seguenti specifici acidi ed esteri, così come i loro sali, benché genericamente compresi in formula generale di US 4,988,699, sono pertanto da considerarsi nuovi e costituiscono un ulteriore oggetto dell'invenzione:

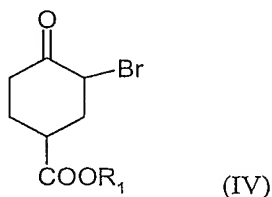
- acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;
- acido 2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;
- estere metilico dell'acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;
- estere etilico dell'acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;
- estere propilico dell'acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;
- estere metilico dell'acido 2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;
- estere etilico dell'acido 2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico; ed
- estere propilico dell'acido 2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico.

Un composto di formula (II), ed i suoi sali, può essere ottenuto convertendo il gruppo amminico in un composto di formula (III)



dove R_1 e l'asterisco * hanno i significati sopra riportati, in un gruppo amminico protetto R come prima definito, ed opzionale risoluzione della miscela di enantiomeri (R,S) di un composto di formula (II) così ottenuto nel suo singolo enantiomero (R) o (S), e/o sua salificazione.

In un composto di formula (II) la conversione del gruppo amminico in un gruppo amminico protetto R, preferibilmente in un gruppo acilammino, carbamoile, arilmetilammino, ftalimmido oppure sililammino, così come la salificazione, può essere condotta in accordo a metodi noti. Preferibilmente la protezione come gruppo acilammino o carbamoile viene ottenuta per reazione con la corrispondente anidride, in particolare anidride acetica, oppure acil-cloruro o alcossicarbonil-cloruro, in particolare acetil-cloruro oppure metossi- o etossi-carbonil-cloruro, in un solvente scelto ad esempio tra acetone, acetonitrile, tetraidrofurano, diossano, diclorometano o toluene; in presenza di un agente basico, preferibilmente trietilammina, diisopropilammina oppure piridina. La reazione viene effettuata tra circa -15°C e quella di riflusso del solvente, preferibilmente tra circa 0°C e 50°C, in particolare a temperatura ambiente. La opzionale risoluzione di una miscela di enantiomeri (R,S) di un composto di formula (II) nel singolo enantiomero (R) o (S) può essere ottenuta ad esempio per reazione con un acido organico, in accordo alle metodiche prima riportate per la risoluzione di una miscela di enantiomeri (R,S) di un composto di formula (I). Un composto di formula (III) può essere ottenuto per reazione di un composto di formula (IV),

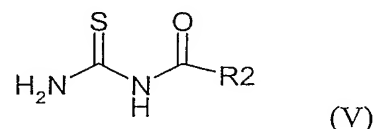


dove R₁ è come prima definito, con tiourea. La reazione di ciclizzazione viene effettuata in un solvente organico, ad esempio un alcanolo C₁-C₄, acetone, tetraidrofurano, diossano oppure loro miscele, ad una temperatura compresa tra circa 0°C e la temperatura di riflusso del solvente, per un tempo compreso tra 1



ora e 8 ore, in particolare tra 2 ore e 5 ore. Si forma prima il sale bromidrato di un composto di formula (III), che viene convertito nella sua forma di base libera sospendendolo ad esempio in acqua, alcanoli C_1-C_6 oppure acetone, preferibilmente metanolo o etanolo; ad una temperatura variabile tra quella ambiente e la temperatura di riflusso del solvente; ed aggiungendo tra 1 e 1,5 equivalenti, preferibilmente tra 1 e 1,1 equivalenti, di una base inorganica, preferibilmente sodio o potassio bicarbonato. A seguito della successiva filtrazione si separa un composto di formula (III) come base libera.

In particolare, un composto di formula (II), come sopra definito, dove il gruppo ammino protetto R è nella forma di un gruppo acilammino può essere ottenuto per reazione di un composto di formula (IV), come definito sopra, con un composto di formula (V)



dove R_2 è alchile o alcossi C_1-C_6 , lineare o ramificato, opzionalmente sostituito da fenile.

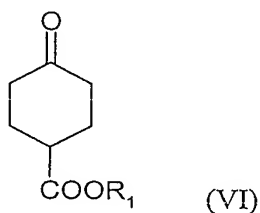
R_2 è preferibilmente un gruppo alchile C_1-C_4 , opzionalmente sostituito da fenile, ad esempio metile, etile, n-propile, isopropile, n-butile, isobutile, tert-butile, benzile o feniletile, in particolare metile. Oppure esso è preferibilmente un gruppo alcossi C_1-C_4 , opzionalmente sostituito da fenile, ad esempio metossi, etossi, propossi oppure benzilossi, in particolare metossi.

Si ottiene prima un composto di formula (II), come sale bromidrato, che viene quindi convertito nella sua forma di base libera.

La reazione tra un composto di formula (IV) ed un composto di formula (V) può essere condotta in accordo alla metodica sopra riportata per la

reazione tra un composto di formula (IV) e tiourea. Il sale bromidrato di un composto di formula (II), può essere convertito nella sua forma di base libera in accordo alla metodica prima riportata per convertire un sale bromidrato di un composto di formula (III) nella sua forma di base libera.

I composti di formula (IV) e (V) possono essere ottenuti con metodi noti. Ad esempio un composto di formula (IV) può essere ottenuto per monobromurazione del corrispondente chetone, composto di formula (VI)

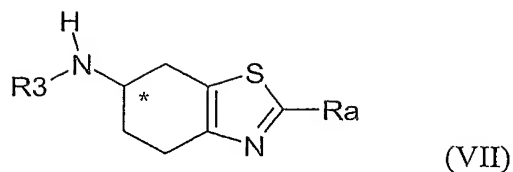


dove R_1 è come definito sopra, con 0,8 - 1,5 equivalenti di bromo, preferibilmente 1 equivalente, in un solvente scelto ad esempio tra diclorometano, toluene, acido acetico oppure un alcanolo C_1-C_4 , e in presenza di acido bromidrico in quantità compresa tra circa 0 e 0,2 equivalenti. La reazione viene effettuata ad una temperatura compresa tra circa -15°C e 40°C , preferibilmente tra 0°C e 15°C , per un tempo compreso tra 1 ora e 6 ore, preferibilmente tra 2 ore e 5 ore. Un composto di formula (VI) è disponibile in commercio.

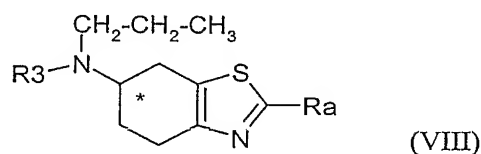
Un composto di formula (I), in particolare come singolo enantiomero (S), è particolarmente utile nella preparazione di pramipexolo. Infatti sottoponendo tale composto a riarrangiamento si ottengono intermedi utili nella preparazione di pramipexolo, in accordo alla via sintetica descritta in US 4,843,086.

Pertanto, un ulteriore oggetto dell'invenzione è l'uso di un composto di formula (I), tipicamente come singolo enantiomero (S), in un procedimento per la preparazione di pramipexolo. In particolare, in un procedimento comprendente l'alchilazione di un composto di formula (VII), come singolo

enantiomero (S)



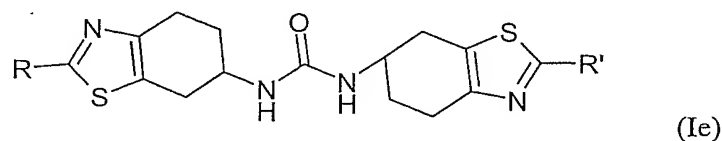
dove Ra è un gruppo amminico libero o protetto, R3 è idrogeno oppure un gruppo R₄-O-CO-, dove R₄ è alchile C₁-C₄ lineare o ramificato e l'asterisco * ha il significato prima indicato, ad ottenere un composto di formula (VIII)



dove Ra, R3 e l'asterisco * sono come prima definiti, e se necessario la rimozione del gruppo protettivo del gruppo amminico primario e/o del gruppo R₄-O-CO- dal gruppo amminico secondario, caratterizzato dal fatto che:

a) un composto di formula (VII), dove Ra è un gruppo amminico protetto, ed R3 è come definito sopra, è ottenuto sottoponendo un composto di formula (I), come singolo enantiomero (S), a riarrangiamento *via* formazione di nitrene/isocianato, e successiva aggiunta di un solvente nucleofilo oppure successivo spegnimento in acqua, in presenza di un agente acido; oppure

b) un composto di formula (VII), dove Ra è un gruppo amminico libero ed R3 è idrogeno, è ottenuto sottoponendo un composto di formula (I), come singolo enantiomero (S), a riarrangiamento *via* formazione di nitrene/isocianato, e successiva aggiunta di acqua, ad ottenere un composto di formula (Ie)

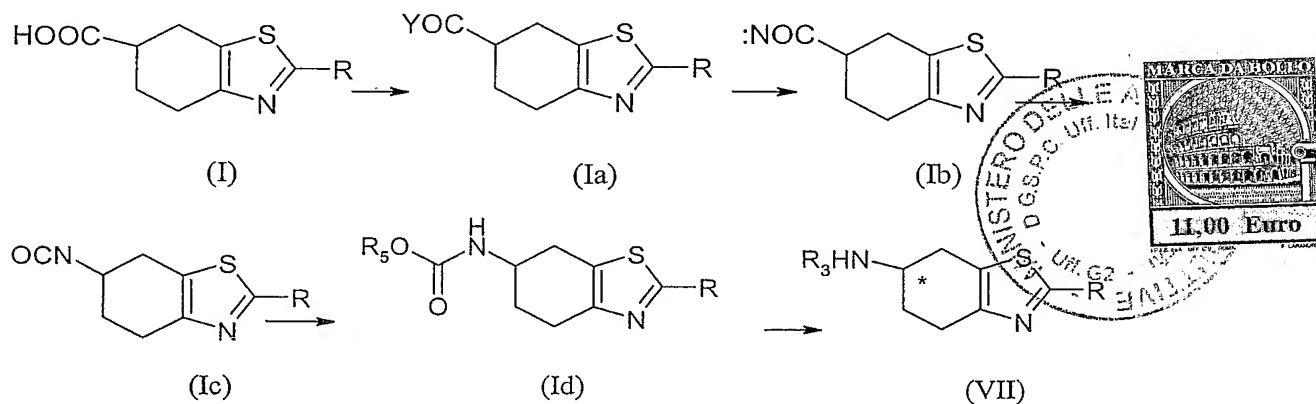


dove R' essendo uguale ad R è come definito sopra, e sua successiva idrolisi.

Un agente acido è ad esempio un acido minerale o organico, in particolare acido cloridrico, solforico, formico oppure acetico. Un solvente nucleofilo può essere ad esempio un alcanolo C₁-C₄, tipicamente metanolo, etanolo o i-propanolo. In accordo al metodo alternativo a) sopra riportato, lo spegnimento in acqua in presenza di un agente acido o l'aggiunta di un solvente nucleofilo porta ad ottenere, rispettivamente, un composto di formula (VII) come prima definito, dove R₃ è idrogeno oppure R₃ è un gruppo R₄-O-CO- come sopra definito.

Il riarrangiamento può essere condotto ad esempio in accordo alle reazioni di Schmidt, Lossen, Hofmann oppure Curtius.

La sequenza dei prodotti che si formano durante la reazione di riarrangiamento è la seguente:



dove Y è NHOCOR₄, N₃ oppure NH₂, dove R₄ è come definito sopra; R₅ è idrogeno oppure alchile C₁-C₄ lineare o ramificato; ed R ed R₃ sono come definiti sopra.

I composti di formula (Ia), (Ib), (Ic) ed (Id) possono essere isolati, o meno, durante la reazione. I composti di formula (Ia), (Ib) ed (Ic) sono nuovi composti e costituiscono un ulteriore oggetto dell'invenzione.

Le reazioni di Schmidt, Lossen, Hofmann e Curtius passano tutte

attraverso la formazione di un isocianato di formula (Ic) come sopra definito.

La formazione di un composto di formula (Ic) può avvenire secondo la reazione di Schmidt, trattando un composto di formula (I) con acido idrazoico in presenza di acido solforico, si ottiene un composto di formula (Ia) dove Y è N_3 ed R è come definito sopra. Questo per riscaldamento viene convertito nel corrispondente composto di formula (Ic).

Alternativamente la formazione di un composto di formula (Ic) può avvenire secondo la reazione di Lossen, facendo reagire un composto di composto (I) con un agente alogenante, preferibilmente cloruro di tionile oppure cloruro di ossalile. Successivamente, per reazione con una acil-idrossilammina, preferibilmente acetil-idrossilammina, si ottiene il corrispettivo acido idrossamico acilato, cioè un composto di formula (Ia) dove Y è $NHOCOR_4$ ed R è come definito sopra. Il trattamento con un idrossido alcalino di quest'ultimo porta alla formazione di (Ic).

Ancora, alternativamente un composto di formula (Ic) può essere formato in accordo con la reazione di Hofmann, trasformando secondo metodi noti l'acido carbossilico in ammidi, cioè un composto di formula (Ia) dove Y è NH_2 ed R è come definito sopra, e trattando poi quest'ultima con un ipoalogenito alcalino, preferibilmente ipoclorito di sodio.

Infine, la formazione di un composto di formula (Ic) può avvenire secondo la reazione di Curtius facendo reagire un composto di formula (I) con un agente alogenante, preferibilmente cloruro di tionile oppure cloruro di ossalile, e successivamente per trattamento con sodio azide formando la corrispettiva acil-azide di formula (Ia) dove Y è N_3 ed R è come definito sopra; oppure direttamente con difenilfosforilazide, in presenza di una base

organica, in particolare trietilammina, diisopropilettilammina oppure piridina. La acil-azide di formula (Ia) per riscaldamento viene convertita nel corrispondente composto di formula (Ic).

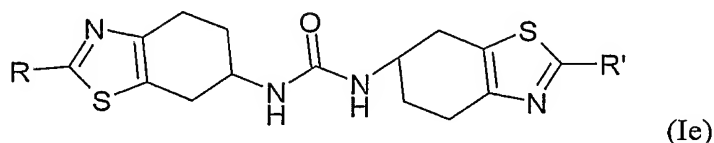
Le reazioni di riarrangiamento sopra riportate sono condotte in accordo a metodi noti, ad esempio ad una temperatura compresa tra circa 10°C e 50°C, preferibilmente tra 20°C e 30°C, per un tempo compreso tra 2 ore e 15 ore, preferibilmente tra 5 ore e 10 ore.

In particolare versando un composto di formula (Ia), in cui Y è N₃, in acqua in presenza di un agente acido, si ottiene la sua conversione in un composto di formula (Id) come prima definito. Un agente acido è ad esempio un acido minerale o organico, in particolare acido cloridrico, solforico, formico oppure acetico, in quantità variante da circa 2 a circa 5 moli, preferibilmente da circa 2,5 a circa 3,5 moli. La reazione viene condotta ad una temperatura compresa tra la temperatura ambiente e quella di riflusso della miscela di reazione, preferibilmente da circa 50 a circa 80°C. Se il solvente nucleofilo è ad esempio acqua si ottiene un composto di formula (Id) in cui R₅ è idrogeno. Alternativamente, se il solvente nucleofilo è ad esempio un alcanolo C₁-C₄, in particolare metanolo, etanolo o i-propanolo, si ottiene un composto di formula (Id) in cui R₅ è alchile.

Un composto di formula (Id) in cui R₅ è idrogeno si converte spontaneamente in un composto di formula (VII), dove Ra è un gruppo amminico protetto ed R₃ è idrogeno. Un composto di formula (Id) in cui R₅ è alchile è un composto di formula (VII) dove R₃ è un gruppo R₄-O-CO-, come prima definito ed Ra è un gruppo amminico protetto.

Alternativamente versando un composto di formula (Ia), in cui Y è N₃,

in acqua, o viceversa, si ottiene un composto di formula (Ie)



dove R ed R' sono come definiti sopra, che per idrolisi si converte in un composto di formula (VII) dove Ra è un gruppo amminico libero, R3 è idrogeno e l'asterisco * ha il significato prima indicato. L'idrolisi è tipicamente un'idrolisi acida, ad esempio per trattamento con acido cloridrico come noto.

L'alchilazione di un composto di formula (VII) e, se il caso, la rimozione in un composto di formula (VIII) del gruppo protettivo del gruppo amminico primario e, se presente, del gruppo R₄-O-CO- dal gruppo amminico secondario, può essere ottenuta in accordo a US 4,886,812.

Il processo dell'invenzione per la preparazione di pramipexolo è particolarmente vantaggioso quando applicato alla produzione su scala industriale. Infatti, la risoluzione degli enantiomeri avviene nei primi stadi della sintesi ed inoltre l'enantiomero scartato può essere recuperato per racemizzazione e riutilizzato. Questo porta ad una riduzione degli scarti dei prodotti finali più costosi ed a rese più elevate.

I seguenti esempi illustrano l'invenzione.

Esempio 1 - Bromidrato dell'estere etilico dell'acido 2-ammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico [(III), R1 = Etile]

In un reattore da 3 litri munito di agitatore meccanico, termometro e condensatore si caricano 1500 ml di etanolo, 200 g di estere etili dell'acido 4-oxo-cicloesancarbossilico. Si raffredda a 0°C e vi si gocciolano 188 g di bromo in circa 1 ora. Si porta a 10°C e alla scomparsa della colorazione si

lascia salire a temperatura ambiente. Dopo 1 ora si aggiungono a porzioni 89,32 g di tiourea ottenendo una sospensione. Si porta a riflusso osservando il passaggio graduale del solido in soluzione. Dopo 4 ore si concentra a piccolo volume ottenendo una massa solida. Questa viene sospesa in 800 ml di acetone e portata a riflusso ad ottenere una soluzione. La soluzione viene quindi raffreddata a temperatura ambiente ad ottenere la precipitazione di un solido. Si raffredda poi a 0°C e dopo 4 ore si filtra il solido, lo si lava per due volte con 100 ml di acetone freddo e si secca ad ottenere 170 g di prodotto.

$^1\text{H-NMR}$ in DMSO: 1,20 ppm (t,3H); 1,79 ppm (m,1H); 2,05 ppm (m,1H); 2,43 ppm (t,2H); 2,70 ppm (m,3H); 4,08 ppm (q,2H); 6,63 ppm (s,2H).

Esempio 2 - Estere etilico dell'acido 2-ammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico [(III), R1 = Etile]

In un reattore da 2 litri munito di agitatore meccanico, termometro e condensatore si caricano 600 ml di acqua, 110 g di bromidrato dell'estere etilico dell'acido 2-ammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico [(III), R1 = Etile], 120 ml di metanolo. Si porta a riflusso e si filtra a caldo su letto di celite. Alla soluzione ottenuta si aggiunge una soluzione di 32 g di sodio bicarbonato in 300 ml di acqua (pH finale = 7-8). Precipita un solido bianco e dopo 2 ore a temperatura ambiente si filtra, si lava con 100 ml di acqua e si secca ad ottenere 72 g di prodotto.

$^1\text{H-NMR}$ in DMSO: 1,20 ppm (t,3H); 1,79 ppm (m,1H); 2,05 ppm (m,1H); 2,43 ppm (t,2H); 2,70 ppm (m,3H); 4,08 ppm (q,2H); 6,63 ppm (s,2H).

Esempio 3 - Estere etilico dell'acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico [(II), R1 = Etile, R = -NH-CO-CH₃]

In un reattore da 500 ml munito di agitatore meccanico, termometro e



condensatore si caricano 280 ml di acetonitrile, 71 g di estere etilico dell'acido 2-ammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico [(III), R1 = Etile] e 38,75 g di anidride acetica. Nella sospensione ottenuta vengono gocciolati 38,03 g di trietilammina, in 10 minuti circa. Si porta a riflusso osservando la completa dissoluzione ad una temperatura compresa tra i 70 e i 75°C. Dopo circa 2 ore e 30 minuti si concentra a residuo. Si cristallizza da 450 ml di isopropanolo ottenendo 74,5 g di estere etilico dell'acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico.

¹H-NMR in DMSO: 1,19 ppm (t,3H); 1,80 ppm (m,1H); 2,09 ppm (s,3H); 2,11 ppm (m,1H); 2,61 ppm (t,2H); 2,82 ppm (m,3H), 4,08 ppm (q,2H).

Procedendo in modo analogo si ottengono:

l'estere metilico dell'acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;

l'estere propilico dell'acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;

l'estere metilico dell'acido 2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;

l'estere etilico dell'acido 2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico; e

l'estere propilico dell'acido 2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico.

Esempio 4 - Bromidrato dell'estere etilico dell'acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico [(II), R1 = Etile, R = -NH-CO-CH₃]

In un reattore da 500 ml munito di agitatore meccanico, termometro e

condensatore si caricano 200 ml di cloruro di metilene, 20 g di estere etilico dell'acido 4-oxo-cicloesancarbossilico, 2 g di acido bromidrico 48% ad ottenere una soluzione limpida. Si raffredda a 0°C e si gocciolano 18,88 g di bromo in circa 2 ore. Dopo 2 ore da fine aggiunta si addizionano 100 ml di acqua, si separano le fasi, scartando quella acquosa. Si aggiungono 80 ml di acqua e si neutralizza sino a pH = 7-8 con sodio bicarbonato. Si separa e si concentra la fase organica sino ad un terzo del volume. Ivi si aggiungono 150 ml di etanolo e 13,95 g di acetil tiourea, ad ottenere una sospensione. Si scalda a riflusso; il solido passa gradualmente in soluzione sino ad ottenere un sistema limpido. Dopo 3 ore si concentra a piccolo volume ottenendo una massa solida. Si cristallizza da 200 ml di i-propanolo ad ottenere 15,9 g di solido.

¹H-NMR in DMSO: 1,2 ppm (t,3H); 1,81 ppm (m,1H); 2,09 ppm (m,1H); 2,11 ppm (s,3H); 2,60 ppm (t,2H); 2,81 ppm (m,3H); 4,08 ppm (q,2H).

Procedendo in modo analogo si ottengono i seguenti composti, come bromidrato:

estere metilico dell'acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico; ed

estere propilico dell'acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;

estere metilico dell'acido 2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;

estere etilico dell'acido 2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico; ed

estere propilico dell'acido 2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico.

Esempio 5 - Acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico [(I), R = -NH-CO-CH₃]

In un reattore da 500 ml munito di agitatore meccanico, termometro e condensatore sono sospesi in 200 ml di acqua, 30 g di estere etilico dell'acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico [(II), R₁ = Etile, R = -NH-CO-CH₃] e 52,2 g di sodio idrossido al 30%, mantenendo la temperatura inferiore ai 30°C; al procedere del gocciolamento il solido tende a sciogliersi sino ad avere dissoluzione completa. Dopo 2 ore si aggiunge gocciolando, acido acetico glaciale sino ad avere pH = 4,5-5,5; precipita un solido bianco che dopo 1 ora circa viene filtrato, lavato con 70 ml di acqua e seccato ad ottenere 24,8 g di acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico.

¹H-NMR in DMSO: 1,75 ppm (m,1H); 2,09 ppm (s,3H); 2,11 ppm (m,1H); 2,58 ppm (m,3H); 2,78 ppm (m,2H).

¹³C-NMR in DMSO: 22,48 ppm; 24,72 ppm; 25,04 ppm; 25,5 ppm; 39,37 ppm; 119,77 ppm; 143,4 ppm; 155,27 ppm; 167,99 ppm; 175,69 ppm.

Procedendo in modo analogo si ottiene l'acido 2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico.

Esempio 6 - Dicloridrato di N-(6-ammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-il)-acetammide, [(VII), R = -NH-CO-CH₃, R₃ = -H]

In un reattore da 500 ml munito di agitatore meccanico, termometro e condensatore 10 g di acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico [(I), R = -NH-CO-CH₃] sono sospesi in 146 ml di N,N-dimetilformammide e si aggiungono 4,63 g di trietilammina. Si gocciola in 2 ore una soluzione costituita da 12,57 g di difenilfosforil azide (DPPA) sciolta

in 10 ml N,N-dimetilformammide. La massa reattiva passa in soluzione all'avanzare del gocciolamento sino a divenire una soluzione. Dopo 5 ore la massa reattiva viene gocciolata in 1,3 litri di una soluzione acquosa alla temperatura di 60°C e contenente 14 ml di acido cloridrico 37%. Si lascia raffreddare spontaneamente. Si estrae per 2 volte con 200 ml di cloruro di metilene, scartando la fase organica. La fase acquosa viene concentrata a residuo. Si cristallizza da i-propanolo-acqua ottenendo 4,5 g di un solido bianco.

$^1\text{H-NMR}$ in DMSO: 1,91 ppm (m,1H); 2,17 ppm (s,3H); 2,19 ppm (m,1H); 2,73 ppm (m,3H); 3,07 ppm (dd,1H); 3,49 ppm (s,broad,1H); 8,39 ppm (s,broad,2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ in DMSO: 22,50 ppm; 23,64 ppm; 26,49 ppm; 26,66 ppm; 46,56 ppm; 117,39 ppm; 142,89 ppm; 156,06 ppm; 168,28 ppm.

Esempio 7 - Cloridrato dell'estere metilico dell'acido (2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-il)-carbammico
 $\text{R} = -\text{NH-CO-CH}_3$, $\text{R}_3 = -\text{CO-O-CH}_3$

In un reattore da 500 ml munito di agitatore meccanico, termometro, e condensatore, 5 g di acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico [(I), $\text{R} = -\text{NH-CO-CH}_3$] sono sospesi in 80 ml di N,N-dimetilformammide; sono aggiunti 2,32 g di trietilammina. Si gocciola in 2 ore una soluzione costituita da 6,3 g di difenilfosforil azide (DPPA) sciolta in 7 ml N,N-dimetilformammide. La massa reattiva passa in soluzione all'avanzare del gocciolamento sino a divenire una soluzione. Dopo 6 ore la massa reattiva viene gocciolata in 1 litro di una soluzione metanolica alla temperatura di 60°C e contenente 8 ml di acido cloridrico 37%. Si lascia raffreddare spontaneamente. Si estrae per 2 volte con 100 ml di cloruro di metilene, scartando la fase



organica. La fase acquosa viene concentrata a residuo. Si cristallizza da i-propanolo-acqua ottenendo 3,6 g di un solido bianco.

Esempio 8 - Risoluzione dell'acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico [(I), R = -NH-CO-CH₃]

In un reattore da 1 litro munito di agitatore meccanico, termometro e condensatore, 50 g di acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico [(I), R = -NH-CO-CH₃] sono sospesi in 250 ml di metanolo e 50 ml di acqua. Si scalda sino a dissoluzione del solido e vi si aggiungono 37,3 g di (S)-(-)- α -metilbenzilammina. Si raffredda a 25°C, e il prodotto che precipita viene separato per filtrazione, lavato con metanolo e seccato ad ottenere 42,8 g di solido. Questo viene sospeso in 250 ml di metanolo e 50 ml di acqua, scaldato a dissoluzione per 1 ora e raffreddato a temperatura ambiente. Il sospeso viene filtrato, lavato con metanolo e seccato ad ottenere 32,3 g di acido (S)-2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico. Il prodotto ottenuto presenta una purezza enantiomerica > 99,5%.

Procedendo in modo analogo si ottiene l'acido (S)-2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico.

Esempio 9 - Risoluzione dell'acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico [(I), R = -NH-CO-CH₃]

In un reattore da 1 litro munito di agitatore meccanico, termometro e condensatore, 50 g di acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico [(I), R = -NH-CO-CH₃] sono sospesi in 250 ml di metanolo e 50 ml di acqua. Si scalda sino a dissoluzione del solido e vi si aggiungono 37,3 g di (R)-(+)- α -metilbenzilammina. Si raffredda a 25°C, e il prodotto che precipita viene separato per filtrazione, lavato con metanolo e seccato ad

ottenere 42,8 g di solido. Questo viene sospeso in 250 ml di metanolo e 50 ml di acqua, scaldato a dissoluzione per 1 ora e raffreddato a temperatura ambiente. Il sospeso viene filtrato, lavato con metanolo e seccato ad ottenere 32,3 g di acido (R)-2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico. Il prodotto ottenuto presenta una purezza enantiomerica $> 99,5\%$.

Procedendo in modo analogo si ottiene l'acido (R)-2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico.

Esempio 10 - N-{6-[3-(2-Acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-il)-ureido]-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-il}-acetammide, [(Ie),
R = -NH-CO-CH₃]

In un reattore da 500 ml munito di agitatore meccanico, termometro e condensatore 10 g di acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico [(I), R = -NH-CO-CH₃] sono sospesi in 146 ml di N,N-dimetilformammide e si aggiungono 4,65 g di trietilammina. Si gocciola in 2 ore una soluzione costituita da 12,52 g di difenilfosforil azide (DPPA) sciolta in 10 ml N,N-dimetilformammide. La massa reattiva passa in soluzione all'avanzare del gocciolamento sino a divenire una soluzione. Dopo 5 ore la massa reattiva viene gocciolata in 1,3 litri di una soluzione acquosa alla temperatura di 60°C. Si separa un solido; si lascia raffreddare spontaneamente e quindi si filtra, lavando 2 volte con 50 ml di acqua ottenendo 5,9 g di un solido bianco.

¹H-NMR in DMSO: 1,72 ppm (m,1H); 1,86 ppm (m,1H); 2,07 ppm (s,3H); 2,4 ppm (dd,1H); 2,59 ppm (m,2H); 2,8 ppm (dd,1H); 3,93 ppm (m,1H), 5,96 ppm (d,1H), 11,84 ppm (s,1H).

¹³C-NMR in DMSO: 22,30 ppm; 23,74 ppm; 26,55 ppm; 26,59 ppm;

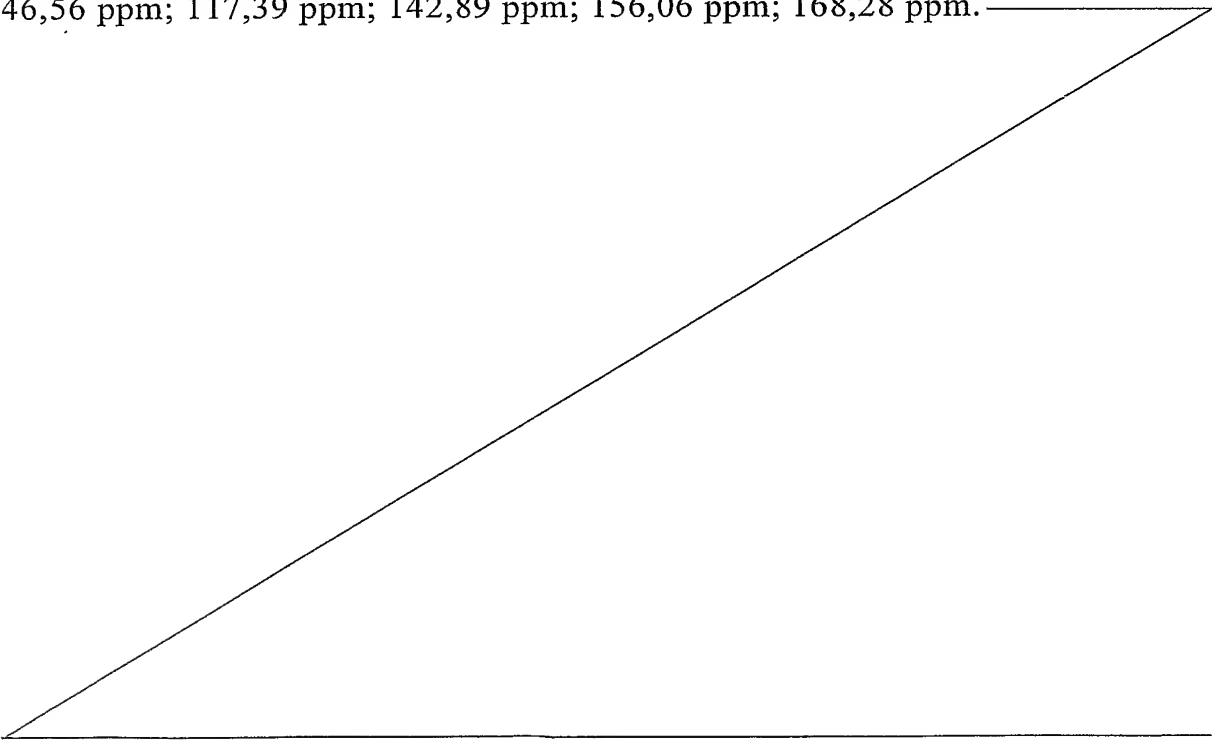
44,36 ppm; 118,42 ppm; 144,02 ppm; 156,13 ppm; 157,98 ppm, 169,18 ppm.

Esempio 11 - Dicloridrato di N-(6-ammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-il)-acetammide, [(VII), R = -NH₂, R₃ = -H].

In un reattore da 1 litro munito di agitatore meccanico, termometro e condensatore 70 g di N-{6-[3-(2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-il)-ureido]-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-il}-acetammide, [(Ie), R = -NH-CO-CH₃] sono sospesi in 500 ml di acqua, e si aggiungono 151 g di acido cloridrico 37%. Si porta a riflusso e dopo 40 ore si lascia raffreddare spontaneamente. La fase acquosa viene concentrata a residuo. Si cristallizza da i-propanolo-acqua ottenendo 53 g di un solido bianco.

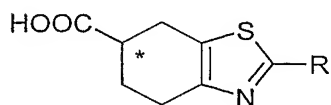
¹H-NMR in DMSO: 1,91 ppm (m,1H); 2,17 ppm (s,3H); 2,19 ppm (m,1H); 2,73 ppm (m,3H); 3,07 ppm (dd,1H); 3,49 ppm (s,broad,1H); 8,39 ppm (s,broad,2H).

¹³C-NMR in DMSO: 22,50 ppm; 23,64 ppm; 26,49 ppm; 26,66 ppm; 46,56 ppm; 117,39 ppm; 142,89 ppm; 156,06 ppm; 168,28 ppm.

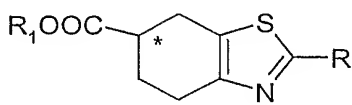


RIVENDICAZIONI

1. Un composto di formula (I) o di formula (II), sia come miscela di enantiomeri che come singolo enantiomero (R) o (S), o un suo sale, .



(I)



(II)

dove R è un gruppo amminico protetto; R₁ è alchile C₁-C₆, lineare o ramificato, opzionalmente sostituito da fenile; e l'asterisco * indica l'atomo di carbonio stereogenico.

2. Un composto secondo la rivendicazione 1 o un suo sale, come miscela racemica (R,S) scelto tra:

- acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;
- acido 2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;
- estere metilico dell'acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;
- estere etilico dell'acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;
- estere propilico dell'acido 2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;
- estere metilico dell'acido 2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;
- estere etilico dell'acido 2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico; ed
- estere propilico dell'acido 2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico.

3. Un composto di formula (I) o di formula (II), o un suo sale, in accordo



alla rivendicazione 1, dove il gruppo R è un gruppo ammino protetto nella forma di un gruppo acilammino, carbamoile, arilmetilammino, ftalimmido oppure sililammino.

4. Un composto di formula (I) o di formula (II), o un suo sale, in accordo alle rivendicazioni 1 oppure 3, come singolo enantiomero (R) o (S).

5. Un composto di formula (I) o di formula (II), o un suo sale, in accordo alle rivendicazioni 1 oppure 3, come singolo enantiomero (S).

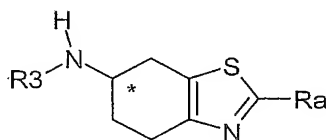
6. Un composto di formula (I) o un suo sale, in accordo alla rivendicazione 1, che è:

- acido (S)-2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;
- acido (S)-2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;
- acido (R)-2-acetilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico;
o
- acido (R)-2-propionilammino-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-6-carbossilico.

7. Un composto in accordo alle rivendicazioni 4, 5 o 6, con purezza enantiomerica almeno del 96%.

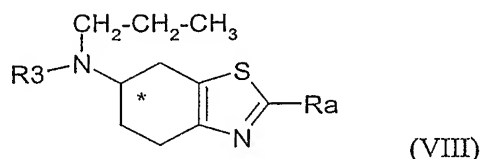
8. Uso di un composto di formula (I), o un suo sale, come definito in rivendicazione 1, in un metodo per la preparazione di pramipexolo.

9. Uso in accordo alla rivendicazione 8, comprendente l'alchilazione di un composto di formula (VII) come singolo enantiomero (S)



(VII)

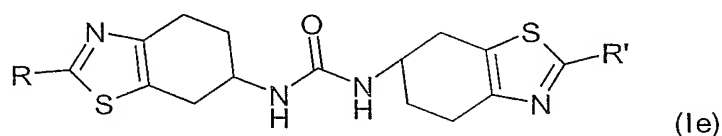
dove Ra è un gruppo amminico libero o protetto, R3 è idrogeno oppure un gruppo R₄-O-CO-, dove R₄ è alchile C₁-C₄ lineare o ramificato e l'asterisco * ha il significato indicato in rivendicazione 1, ad ottenere un composto di formula (VIII)



dove Ra, R3 e l'asterisco * sono come prima definiti, e, se necessario, la rimozione del gruppo protettivo del gruppo amminico primario e/o del gruppo R₄-O-CO- dal gruppo amminico secondario, dove

a) un composto di formula (VII), dove Ra è un gruppo amminico protetto, ed R3 è come definito sopra, è ottenuto sottoponendo un composto di formula (I), come singolo enantiomero (S), a riarrangiamento *via* formazione di nitrene/isocianato, e successiva aggiunta di un solvente nucleofilo oppure successivo spegnimento in acqua, in presenza di un agente acido; oppure

b) un composto di formula (VII), dove Ra è un gruppo amminico libero ed R3 è idrogeno, è ottenuto sottoponendo un composto di formula (I), come singolo enantiomero (S), a riarrangiamento *via* formazione di nitrene/isocianato, e successiva aggiunta di acqua, ad ottenere un composto di formula (Ie)



dove R', uguale ad R, è come definito in rivendicazione 1, e sua successiva idrolisi.

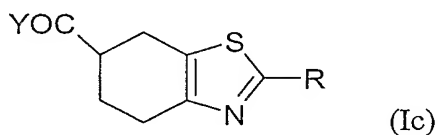
10. Uso in accordo alla rivendicazione 9, dove il successivo spegnimento in acqua, in presenza di un agente acido, porta ad ottenere un composto di

formula (VII), come definito in rivendicazione 9, dove R₃ è idrogeno.

11. Uso in accordo alla rivendicazione 9, dove il solvente nucleofilo è un alcanolo C₁-C₄, ad ottenere un composto di formula (VII), come definito in rivendicazione 9, dove R₃ è un gruppo R₄-O-CO-, dove R₄ è come definito in rivendicazione 9.

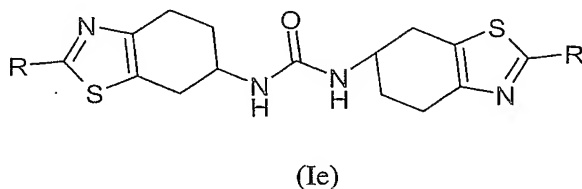
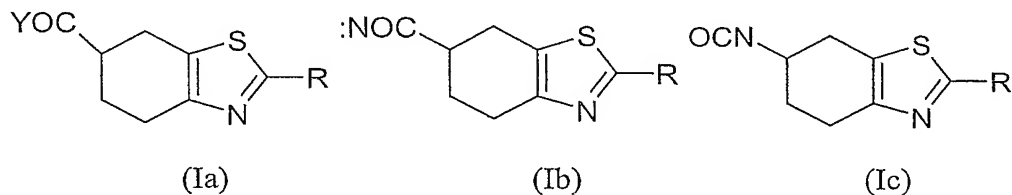
12. Uso in accordo alla rivendicazione 9, dove l'agente acido è un acido minerale o organico.

13. Uso in accordo alla rivendicazione 9, dove un composto di formula (VII), dove Ra è un gruppo amminico protetto, ed R₃ è come definito in rivendicazione 9, è ottenuto sottoponendo un composto di formula (I), come singolo enantiomero (S), a riarrangiamento *via* formazione di un composto di formula (Ic)



in cui R è un gruppo amminico protetto ed Y è N₃, formazione di nitrene/isocianato, e successiva aggiunta di un solvente nucleofilo oppure successivo spegnimento in acqua, in presenza di un agente acido.

14. Un composto di formula (Ia), (Ib), (Ic) oppure (Ie)



dove Y è NHOCOR₄, N₃ oppure NH₂, dove R₄ è alchile C₁-C₄ lineare o

ramificato ed R è come definito in rivendicazione 1.

Milano, 19 marzo 2004

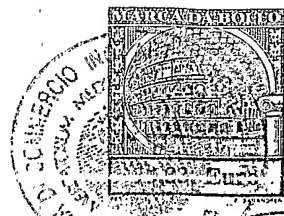
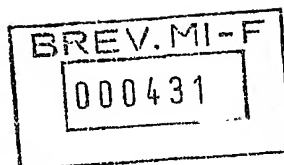
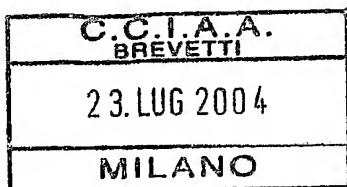
Il Mandatario
(Bianchetti Giuseppe)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

G. Bianchetti



OL





7106 M On.le Ministero delle Attività Produttive

et al. Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

ROMA

La Società **DIPHARMA S.p.A.**, di nazionalità italiana, con sede in Mereto di Tomba (Udine), ed elettivamente domiciliata a tutti gli effetti di legge presso i mandatarî Signori Bianchetti Giuseppe ed altri (vedi lettera d'incarico) di Bianchetti Bracco Minoja s.r.l. - Via Plinio, 63 - Milano,

fa domanda di annotazione

per cambio della ragione sociale:

da: DINAMITE DIPHARMA S.p.A. in forma abbreviata DIPHARMA S.p.A.

in: DIPHARMA S.p.A.

relativamente alle seguenti domande di brevetto per invenzione industriale:

- n. MI2003A001638 dep. il 8.8.2003;
- n. MI2003A001670 dep. il 26.8.2003;
- n. MI2003A001813 dep. il 23.9.2003;
- n. MI2003A002069 dep. il 23.10.2003;
- n. MI2003A002121 dep. il 4.11.2003;
- n. MI2003A002267 dep. il 21.11.2003;
- n. MI2003A002337 dep. il 28.11.2003;
- n. MI2003A002338 dep. il 28.11.2003;
- n. MI2003A002472 dep. il 16.12.2003;
- n. MI2004A000531 dep. il 19.3.2004;
- n. MI2004A000616 dep. il 30.3.2004;
- n. MI2004A000802 dep. il 23.4.2004;

- n. MI2004A000929 dep. il 7.5.2004.

Documentazione allegata:

1) Verbale di Assemblea registrato all'Agenzia delle Entrate di Milano 1
il 24.05.2004 dal Dott. Avv. Angelo Giordano, Notaio in Milano;

2) Lettera d'incarico.

Cordiali saluti.

Milano, 23 luglio 2004

Il Mandatario
(Bracco Mauro)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

